

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

N°

1945

THÈSE

524

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BÉCUWE Henri

Né le 16 Mai 1911, à Bailleul (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1945

La Pénicilline récupérée

Préparation - Mode d'Action - Résultats

Président : M. LEMIERRE, Professeur

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

33, Rue Vivienne, PARIS-2°

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat :

Bécuwe

Prénoms :

Henri René Prosper Paul

Date de la soutenance :

25 Juin 1945

Numéro d'ordre :

1

BÉCUWE (Henri). — La Pénicilline récupérée. Préparation, Mode d'Action, Résultats. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1946, in-8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946,
N°.....)

2

BÉCUWE (Henri). — La Pénicilline récupérée. Préparation, Mode d'Action, Résultats. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1946, in-8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946,
N°.....)

3

BÉCUWE (Henri). — La Pénicilline récupérée. Préparation, Mode d'Action, Résultats. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1946, in-8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946,
N°.....)

4

BÉCUWE (Henri). — La Pénicilline récupérée. Préparation, Mode d'Action, Résultats. — *Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1946, in-8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1946,
N°.....)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

BÉCUWE Henri

Né le 16 Mai 1911, à Bailleul (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 25 Juin 1945

La Pénicilline récupérée
Préparation - Mode d'Action - Résultats

Président : M. LEMIERRE, Professeur

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS

35, Rue Vivienne, PARIS-2°

1946

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, D. ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN BAUDOUIN

ASSESSEUR Léon BINET

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
	BROCC.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	N....
Cliniques médicales	FIESSINGER.
	HARVIER.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique de neuro-chirurgie	Maurice VILLARET.
	Clovis VINCENT.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL
	LÉVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique	PORTES.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale	SENÈQUE
Clinique de la Tuberculose	LOEPER.
Clinique urologique	TROISIER.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FEY.
Histologie	LIAN
	CHAMPY.

Hydrologie thérapeutique et climatologie	MM. Justin BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et médecine du travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie),
JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale),
OLIVIER (Anatomie), RICHET (Physiologie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	MM. CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mlle BAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET
Chimie médicale	N...
	AMELINE
	FEVRE
	FUNCK-BRENTANO.
	MÉNÉGAUX.
Chirurgie générale	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
	BARIÉTY.
	BERNARD (Et.).
	BOULIN.
	BROUET.
	GARCIN.
Médecine générale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.

	MM.
Médecine générale	MOUQUIN.
	SOULIÉ.
	CACHERA.
	COSTE.
Médecine légale	DELAY.
	DESOILLE.
	DIGONNET.
Obstétrique	LACOMME.
	SUREAU.
	N...
Ophthalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Parasitologie	LAVIER.
Parasitologie coloniale	N...
Pharmacologie	Mlle J. LÉVY.
	N...
Physiologie	N.
	N...
Physiologie médicale	DESGREZ (H.).
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

BASSET	Chirurgie générale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LE LORIER	Obstétrique.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

GATELLIER	Clinique Chirurgicale.
de GAUDART d'ALLAINES	
ÉCALLE	
ALAJOUANINE	Clinique obstétricale.
CHEVALLIER	
LAROCHE (G.)	Clinique médicale.
MOREAU	
HALPHEN	Clinique oto-rhino-lar.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

LELONG	Puériculture.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Secrétaire de la Faculté
Secrétaire-adjoint

MM.
J. MOREL.
M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef

A. HAHN.

Bibliothécaires

Mlles
DUMAITRE.
GOICHON.
LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

*Je veux garder intacte la tradition
de droiture, de franchise et de bonté
qu'ils m'ont léguée.*

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Sous-Lieutenant au 16^e Bataillon de Chasseurs à pied
Légion d'Honneur
Croix de guerre avec palmes
Mort au Champ d'Honneur
le 10 août 1915, en Argonne

*Il avait fait pieusement le sacrifice
de sa vie pour la Patrie et la défense
des siens.*

*Son exemple n'a jamais été un seul
jour absent de ma pensée.*

A MA MERE

Les durs sacrifices qu'elle s'est volontairement imposés, et son affection m'ont permis de poursuivre mes études.

Les dures années que nous avons eues ensemble, tous les deux, sont pour moi une raison de plus de lui témoigner ici toute mon affection et toute ma reconnaissance.

A MON FRÈRE MAURICE

A MA BELLE-SŒUR

A MA PETITE CLAUDE

Ma Nièce

A MES ONCLES, A MES TANTES

A MON PARRAIN

Le Docteur Paul BLANCHARD

A TOUS MES COUSINS

en particulier :

Au Docteur Jean BÉCUWE

Au Docteur René-Gérard LELEU

A TOUTES MES COUSINES

A TOUTE MA FAMILLE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. LEMIERRE

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse, toute notre
respectueuse reconnaissance.*

*Qu'il veuille bien accueillir avec
bienveillance ce modeste travail sur
un sujet très en vogue.*

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin-Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

*Nous le remercions de l'accueil
qu'il nous a fait à l'Hôpital Pasteur.
Nous admirons profondément sa
haute compétence et son sens clinique.
Nous le prions de trouver ici l'hom-
mage de notre reconnaissance très res-
pectueuse.*

A. Monsieur J. TRÉFOUEL
Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur DUJARRIC DE LA RIVIÈRE
Secrétaire Général de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

A Madame TRÉFOUEL
Chef de Service à l'Institut Pasteur

*Qui a bien voulu nous accueillir
dans son laboratoire et nous donner
de précieuses indications.*

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU
Médecin Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

*En témoignage d'amitié.
C'est grâce à lui que nous avons
appris à connaître l'Institut Pasteur.
C'est à lui que nous devons le sujet
de cette thèse. Nous lui adressons
toute notre reconnaissance.*

AUX SŒURS HOSPITALIÈRES
DE SAINT-JOSEPH DE CLUNY

*Dont nous admirons chaque jour le
merveilleux dévouement auprès des
malades.*

A Monsieur le Professeur MOLLARET

*En témoignage de respectueuse
sympathie.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS
ET DE SAINT-GERMAIN-EN-LAYE

A MES JUGES

A MES BONS AMIS

André FRIBOUG-BLANC, BERROD, GUIGAN, SIMONET

de l'Internat de l'Hôpital Pasteur

Et Ceux

de l'Internat de Saint-Germain-en-Laye

A MES AMIS

DE LA 42^e COMPAGNIE T.

ET DE LA 42^e D. I.

A TOUS MES AMIS

A TOUTES MES AMIES

AVANT-PROPOS

Le secret qui couvrait encore la préparation de la pénicilline, et dont, auprès de l'Etranger, nous nous étions porté garant, a été un écueil pour la rédaction de cette thèse.

Depuis, la fin des hostilités étant survenue, le mode de préparation a déjà été publié. Nous avons donc légèrement modifié le texte de ce travail.

Nous remercions à ce propos tout spécialement Mme Tréfouel qui par sa bienveillance nous a permis une meilleure compréhension du sujet. A l'aide de ses conseils nous avons essayé d'être suffisamment explicite.



INTRODUCTION

Je ne m'étendrai pas sur l'historique de la pénicilline maintenant connue de tous. Je n'ajouterai que quelques mots sur les conditions de son introduction en France, et les raisons qui poussèrent à utiliser la pénicilline que l'on savait se trouver dans les urines des malades traités par ce médicament. C'est évidemment la rareté excessive de ce remarquable agent thérapeutique qui fut le principal moteur d'une telle utilisation.

La pénicilline, secret de guerre des pays alliés avait cependant pu être déjà étudiée en grand secret, et forcément à une faible échelle, à l'Institut Pasteur sous l'occupation allemande. M. Nitti avait pu obtenir des souches de *pénicillium notatum*. Les quelques éléments que l'on possédait ne permirent pas de faire des études approfondies à cette époque. Néanmoins quelques essais cliniques, entrepris par M. René Martin et son Assistant M. Bernard Sureau, avait déjà fait soupçonner tout l'intérêt de cet agent thérapeutique.

Lorsque les Américains arrivèrent en France le voile qui couvrait pour nous jusqu'alors cette magnifique découverte fût brusquement déchiré; peut-être même de manière un peu trop intempestive aux yeux du grand public.

Tout le monde parlait « pénicilline », et bientôt

chaque malade ne voulait plus d'autre thérapeutique. Ce fut réellement une ruée vers la pénicilline, et sa rareté lui donna rapidement le prix de l'or ou plutôt bien davantage.

La production française que les usines Rhône-Poulenc avaient assumée avec l'aide de M. Nitti était évidemment insuffisante.

De plus, la pénicilline américaine, dont la pureté ne peut être comparée à la pénicilline fabriquée jusqu'alors en France, était strictement réservée aux besoins militaires, et seuls quelques dons généreux (et aussi quelques fuites), permirent son utilisation en clinique civile, en France.

Pour mettre fin à des sollicitations de plus en plus pressantes, et quelque peu véhémentes parfois, un contingent de pénicilline américaine fut réparti entre quelques centres dont l'Institut Pasteur fût l'un des premiers, puisqu'il en avait été l'un des pionniers. Ceci permit une utilisation clinique plus large. Mais nous étions tenus vis-à-vis des Américains à ne l'utiliser que dans les cas d'extrême nécessité. Nous avions à tenir une comptabilité soigneuse, et néanmoins les demandes affluaient de toutes parts.

Cependant, des traitements de plus en plus nombreux furent entrepris dans le Service de M. le Docteur René Martin. Mon collègue et ami le Docteur Berrod en a publié un certain nombre dans sa remarquable thèse *La Pénicilline*.

A l'exemple de L. H. Sophiam de l'U. S. Marine Hospital St Ysland on put songer, dès lors, à une récupération dans les urines des malades traités.

En effet, moyennant certaines précautions, on par-

vient assez couramment à recueillir presque 35 % de la pénicilline injectée.

Depuis, on a utilisé un nouveau procédé qui d'ailleurs est le procédé d'extraction industrielle de la pénicilline.

A l'heure actuelle, la fin des hostilités pourrait faire penser que l'exposé d'un tel procédé de récupération a grandement perdu de son intérêt. Je pense cependant qu'il reste au moins une raison de faire un tel exposé, c'est le fait qu'un certain nombre de malades ont été traités et guéris par la pénicilline extraite des urines des malades en cours de traitement (1).

Nous décrivons donc succinctement dans une première partie les procédés d'extraction de la pénicilline à partir des urines de ces malades.

Dans une deuxième partie nous étudierons les germes causant des affections susceptibles d'être combattues avec la pénicilline ainsi préparée.

Enfin, dans une troisième partie nous décrivons un certain nombre d'observations cliniques.

(1) Depuis, à l'Institut Pasteur, bien que le contingent mensuel de pénicilline américaine soit plus important, la récupération dans les urines se poursuit. Son utilisation en clinique est quotienne et le perfectionnement de la préparation est devenu tel que l'on emploie maintenant tout à fait indifféremment cette pénicilline récupérée ou la pénicilline commerciale.

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre Premier

COLLECTE DES URINES

Dans ce chapitre nous décrirons d'abord dans quelles conditions les urines sont pratiquement recueillies et conservées. Puis, analysant succinctement les conditions de l'élimination de la pénicilline, nous noterons les éléments dont il faut tenir compte pour la récupération. Enfin, nous montrerons, comment il découle de cela l'impossibilité d'une telle récupération en clientèle. D'où la nécessité, autant que faire se peut, de traiter par la pénicilline en milieu hospitalier.

Les urines des malades contiennent évidemment toutes sortes d'éléments, notamment des microorganismes susceptibles de faire fermenter les urines et de modifier les qualités physiques et chimiques du milieu, et, aussi des pénicillinases, pour peu qu'il s'y trouve des colibacilles. On sait en effet que les colibacilles élaborent une pénicillinase qui détruit rapidement la pénicilline dans ses solutions (Abraham et Chain). En sorte que, si on n'y prenait garde, la pénicilline risquerait

rait d'être détruite rapidement. Des précautions préalables sont donc nécessaires pour la collecte des urines.

On opère de la manière suivante : l'urine de chacun des malades traités est recueillie dans un bocal ordinaire à urines de 2 litres, contenant 5 cc. de chloroforme et 250 cc. d'une solution tampon contenant des phosphates monopotassiques et disodiques à une concentration telle que le pH se maintienne aux environs de 6,1.

Le bocal est placé dans un endroit frais, si possible à la glacière, pour éviter à la fois la pullulation des micro-organismes non pénicillino-sensibles (à commencer par les colibacilles) et aussi empêcher l'action de la pénicillinase. Il est même à noter que chez les malades atteints de colibacillose il est impossible de faire une récupération convenable.

Ensuite les urines sont portées au laboratoire, toutes les 24 heures ou même toutes les 12 heures si la température ambiante est trop élevée.

D'après SOPHIAM on peut conserver à la chambre froide les urines pendant 48 heures sans déperdition de pénicilline. Une température de 25° diminue le rendement dans des proportions considérables, le pH pouvant atteindre par la fermentation la valeur 9, au-dessus de laquelle toute la pénicilline est détruite.

On sait par ailleurs que 50 % de la pénicilline injectée par voie intra-veineuse est éliminée par les urines au cours de l'heure qui suit l'injection.

Il y a donc lieu de recueillir les urines aussitôt le traitement commencé : une dose unique intra-veineuse de 200 milligrammes (soit 8.000 unités) chez l'homme — expérience citée par le Docteur BERROD

dans sa thèse, donne une concentration maxima dans les urines 20 heures après. Au bout de 48 heures l'élimination serait terminée. Le plus souvent cependant ce maximum aurait été trouvé dans les 3 ou 4 premières heures qui suivent l'injection. Par les autres voies d'introduction, la pénicilline semble présenter une élimination retardée ou plus étalée.

Toutefois, il semble bien que par la voie intramusculaire, qui est la voie la plus fréquemment employée l'excrétion de la pénicilline n'est pas beaucoup plus étalée que dans le cas d'introduction par voie veineuse.

Au cours d'un traitement continu, la voie sous-cutanée donne des résultats identiques à la voie intramusculaire, quant à l'élimination, ou à peu de chose près. Cependant l'absorption au niveau de la piqûre étant plus lente, une injection sous-cutanée unique, donne, semble-t-il, une concentration dans le sang plus faible et un peu retardée, qui par conséquent entraîne une élimination urinaire retardée et plus étalée.

Dans les cas spéciaux, méningite, pleurésie, abcès du cerveau, etc..., on peut être amené à introduire la pénicilline localement. Y a-t-il lieu alors d'en tenir compte pour la collecte des urines à la fin du traitement? — Il ne le semble pas. En effet le taux dans les urines devient rapidement trop faible. Le passage dans le sang dans ces cas est certainement retardé et par conséquent la concentration dans les urines diminuée. D'autre part, les doses locales sont en général faibles (moins de 20.000 unités le plus souvent) et il y a en fait, une déperdition locale mécanique. Enfin, il y a très vraisemblablement une destruction dans l'orga-

nisme au bout d'un certain temps. En effet, on ne recueille pas dans les urines, d'une manière générale la totalité de la pénicilline injectée. Cela ne constitue pas, certes une preuve absolue, car elle pourrait être éliminée par la sueur par exemple. Toujours est-il qu'elle ne l'est, ni par les larmes, ni par la salive, mais elle l'est par la bile; et de là elle passe dans l'intestin où il est possible qu'elle soit détruite ou à tout le moins annihilée.

Enfin, il faut considérer le cas où le malade est porteur de lésions rénales qui retardent l'élimination

Quoi qu'il en soit, le maximum de pénicilline, dans la plupart des cas, étant éliminé dans les trois premières heures qui suivent l'injection, et, étant donné ce que l'on vient de voir, un délai de 24 heures après la dernière administration apparaît amplement suffisant pour recueillir les urines.

Après ce délai le taux devient rapidement trop faible pour obtenir un rendement appréciable qui vaille la peine d'effectuer sur de telles urines les opérations nécessaires.

Finalement l'ensemble de ces précautions étant prises, les urines parviennent au laboratoire. On vérifie l'acidité de chacun des échantillons — on élimine ceux dont le pH est supérieur à 8. Ce cas se présente d'ailleurs de manière tout à fait exceptionnelle lorsque les précautions indiquées ci-dessus ont été prises. (De plus, des échantillons sont pris en vue d'un dosage de contrôle.)

A propos de la nécessité d'obtenir des urines à un pH inférieur à 8, il semble qu'il y aurait intérêt à étudier un régime pour les malades en traitement. Cela

d'ailleurs soulève un problème délicat et plein d'intérêt qui n'est peut-être pas sans relation avec le mode d'action intime de la pénicilline jusqu'ici assez mal connu. Cela montre une fois de plus tout l'intérêt qu'il y a à soigner les malades en milieu hospitalier, tant pour les particularités du traitement que pour la possibilité de récupération.

Finalement, toutes ces opérations étant terminées, plusieurs procédés d'extraction sont possibles. Ce sont d'ailleurs les mêmes que ceux de l'extraction de la pénicilline à partir du *penicillium*.

Chapitre II

PROCEDES D'EXTRACTION

Nous décrivons d'abord le procédé de SOPHIAM. Un autre procédé de beaucoup supérieur, seul actuellement utilisé à l'Institut Pasteur, était encore tenu secret au moment de la première rédaction de cette thèse.

L. H. SOPHIAM de l'U. S. Marine Hospital St Island, connaissant qu'une bonne part de la pénicilline passait dans les urines des malades traités, utilisa dans un but économique de récupération, l'un des procédés alors en usage pour l'extraction de la pénicilline.

D'après lui, un malade recevant toutes les 3 heures 10.000 unités intra-musculaires, rejette par ses urines de 25 à 40 unités par centimètres cube. Il a trouvé avec des doses plus élevées jusqu'à 125 unités par centimètre cube. Encore conviendrait-il de tenir compte du débit urinaire.

Toujours est-il, qu'avec de tels taux il a pu, par simple acidification, et élution dans un solvant organique non miscible à l'eau, récupérer la plus grande partie de la pénicilline.

Sa méthode consiste donc à recueillir les urines des malades traités dans un grand bocal conservé à la chambre froide, avec un peu de chloroforme.

Puis l'urine est acidifiée par ClH jusqu'à pH 2 (virage du violet de méthyle), obtenu par l'addition de 6 à 7 cc. en moyenne (en solution normale) d'acide par litre d'urine.

On ajoute à l'urine, le $1/3$ de son volume d'acétate d'amyle, le tout placé dans un récipient à tubulure inférieure. On agite de 12 à 13 fois, pas davantage pour éviter le moussage. Le récipient est placé pendant 4 heures à la glacière pour obtenir la séparation de l'urine et de l'acétate. La couche moyenne écumeuse est passée sur plusieurs épaisseurs de gaze ou bien sur de la terre d'infusoire. Puis on récupère le plus possible d'acétate d'amyle. On peut également « casser » l'écume par l'addition de quelques gouttes d'un alcool en C^{10} ou C^{12} . Puis l'acétate d'amyle est placée dans une colonne à séparation de la capacité d'1 litre. On ajoute 20 cc. d'une solution tampon phosphatée par litre d'acétate. Le tampon est préparé en mélangeant approximativement une partie de phosphate acide de soude et 2 parties de phosphate disodique de manière à obtenir un pH 7. Il y a coloration du tampon après mélange avec l'acétate d'amyle, dûe au pigment qui est extrait avec la pénicilline — on ramène à pH 6,5 en ajoutant progressivement une solution de CO_3Na^+ . On détermine le pH par mélange de quelques gouttes de la solution avec du bleu de bromothymol et en agitant après chaque addition.

À pH 6,5, toute la coloration est passée de l'acétate d'amyle dans la solution tampon. La colonne à séparation est placée pendant 6 heures en chambre froide, afin de compléter la séparation, puis on élimine l'acétate d'amyle qui sert pour une nouvelle extrac-

tion. On ajoute successivement de nouvelles quantités des différents mélanges acétate d'amyle-urines pour obtenir une concentration de plus en plus grande. On ajoute chaque fois la solution alcaline pour ramener le pH à 6,5. La concentration augmente et la solution devient couleur café. SOPHIAM titre ensuite l'activité de la pénicilline par la méthode des dilutions vis-à-vis du staphylocoque H (HAMRE, RAKE). On filtre sur Seitz, et on obtient un produit utilisable titrant environ 3.000 unités au centimètre cube.

Cette méthode d'après SOPHIAM permet de récupérer 30 % de la pénicilline administrée.

Finalement SOPHIAM contrôle la toxicité en injectant 100.000 unités intra-veineuses à un ou plusieurs lapins. Il n'a jamais noté de toxicité.

L'extrait est placé au frigidaire jusqu'à emploi. SOPHIAM l'a utilisé à doses analogues à celles de la pénicilline commerciale pour des urétrites gonococciques « avec des résultats équivalents et sans réaction ».

Il semble même que les substances pyrétogènes rencontrées dans la pénicilline ordinaire auraient été retenues dans leur passage au travers de l'organisme.

A l'Institut Pasteur on a utilisé ce procédé avec quelques légères variantes. Les résultats obtenus ont été satisfaisants, mais ce procédé est infiniment plus compliqué que celui maintenant en usage et que voici :

Les urines sont transportées au laboratoire après avoir été recueillies avec toutes les précautions décrites plus haut.

Les urines refroidies à la température de $+ 2^{\circ}$, $+ 4^{\circ}$ sont additionnées de 8 à 10 % de charbon vé-

géal pulvérulent très pur contenant en outre un peu de terre de Kieselgühr. Le mélange, bien agité pendant quelques instants, est centrifugé sur un filtre. Il reste dans le filtre un dépôt de charbon qui a absorbé la pénicilline. Le filtrat, lui, ne contient presque plus de pénicilline. On recueille alors l'espèce de gâteau de charbon qui s'est formé dans la centrifugeuse. On reprend le gâteau par de l'acétone à 80 %. La pénicilline passe alors dans ce liquide d'élution et se trouve ainsi recueillie.

On procède dès lors à la concentration par distillation sous pression réduite de cette solution acétonique de pénicilline, à la température de $+ 25^{\circ}$, $+ 30^{\circ}$. On obtient alors des solutions dont le titre varie en général de 5.000 à 10.000 unités O. par cc.

La purification s'effectue ensuite de la façon suivante : le liquide concentré est mélangé au chloroforme et on passe à pH 2,5 par addition d'acide sulfurique dilué à une température de 0° . Il est donc nécessaire d'opérer au contact d'un mélange réfrigérant énergétique. En effet, la pénicilline en milieu acide est tout à fait instable; elle est détruite assez rapidement si la température dépasse 2° . Ce qui signifie qu'il faut, dès qu'on passe en milieu acide que la température soit inférieure à 2° . Pratiquement, cette opération se fait en ajoutant peu à peu de l'acide sulfurique dilué dans le liquide contenu dans un bocal, lequel est maintenu dans un mélange réfrigérant (eutectique) de glace et sel. On note à l'aide d'un papier, le pH, au fur et à mesure que l'on ajoute l'acide.

Le chloroforme est décanté puis traité par une solution de $\text{CO}^{\circ}\text{NaH}$ à 1 %. On obtient le sel de soude

de la pénicilline en une solution dont on maintient le pH au voisinage de 6,7 ou 6.8 (dans cette opération il n'est plus nécessaire de refroidir).

Cette solution titre alors environ 20.000 unités au centimètre cube.

Il reste à stériliser ce produit, puis à procéder aux dosages et aux essais avant son utilisation clinique.

Chapitre III

STERILISATION — DOSAGES — ESSAIS

STÉRILISATION

On avait d'abord essayé la stérilisation sur bougies mais elles retiennent une quantité appréciable de pénicilline. On a donc été amené, à l'instigation des Américains, à utiliser les filtres Seitz dont le rendement semble être voisin de 100 % à la température de 0° ou 2° en milieu acide.

Ce filtre, d'un fonctionnement très simple, comporte un cylindre métallique de 4 à 5 cm. de diamètre sur 10 cm. à peine de haut. A l'une des extrémités est adapté le filtre proprement dit, constitué d'une matière présentant une certaine similitude apparente avec l'amiante. Ses propriétés spéciales de filtration, permettant le passage de la pénicilline et non celui des microorganismes, sont vraisemblablement dues à sa contexture et demeurent un secret de fabrication. L'ensemble de l'appareil peut être adapté sur un flacon dans lequel, par exemple, on peut faire le vide en vue d'accroître la vitesse de filtration.

Il convient alors de procéder aux dosages du liquide ainsi obtenu.

DOSAGES

La méthode la plus couramment employée est celle de Heatley. Elle découle d'ailleurs de la méthode de Fleming dont nous décrivons le principe ci-après.

Pratiquement au laboratoire de l'hôpital Pasteur on se sert d'une gélose nutritive dont la composition est la suivante :

Gélose	15	grammes
Peptone 5B	6	»
Levure	3	»
Glucose	1	»
Eau distillée	1.000	cc.

On neutralise à pH 7; on passe à l'autoclave 20° minutes à 115° ou 120°. On filtre à chaud dans l'autoclave. On met environ 16 cc. de gélose dans des tubes de 22mm. et on stérilise 15 minutes à 120°.

L'organisme test utilisé est le *Staphylococcus aureus*. Pour éviter les diversités possibles dans les résultats, il y a intérêt à employer toujours la même souche; on a adopté la souche Staphylocoque de Londres. C'est le staphylocoque aureus H catalogué sous le numéro 6.571 dans la collection nationale des types de cultures.

On emploie des boîtes de Pétri ordinaires, on sème en surface une boîte de gélose déjà solidifiée en l'inondant de 2,5 cc. d'une dilution dans l'agar à 42°, d'une culture de 5 à 6 heures sur bouillon Nitti de staphylocoques (5 gouttes de bouillon dans un tube contenant 16 cc. d'agar). La densité de l'ensemencement n'influence pas le pouvoir inhibiteur de la pénicilline. Il

n'est pas altéré sensiblement par le nombre des micro-organismes présents comme c'est le cas pour les sulfamides. Les boîtes d'agar sont ensuite séchées soigneusement en les plaçant 1 ou 2 heures dans une étuve à 37° C. Il faut que l'épaisseur d'agar dans les boîtes soit compris entre 3 et 5 mm. pour que les résultats soient standardisés.

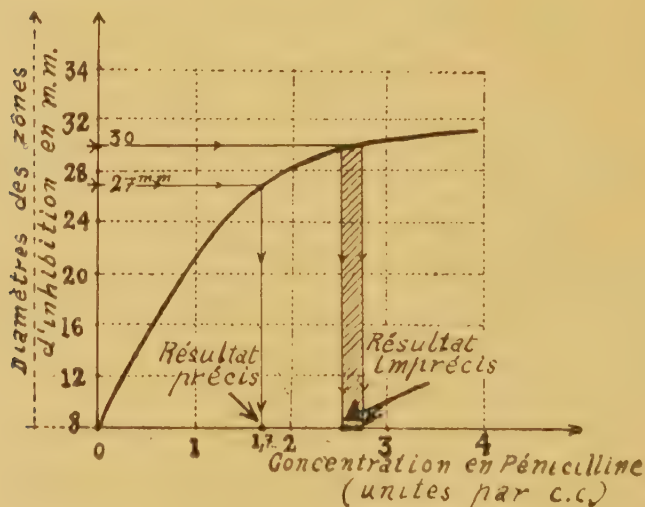
A la sortie de l'étuve on fait à l'aide d'un cylindre métallique creux 5 trous de la profondeur de l'agar, ayant 8 mm. de diamètre régulièrement espacés. On coule alors au fond de ce trou une goutte de gélose fondue et refroidie à 50°. Puis à l'aide d'une pipette compte-gouttes calibrée stérile, on met *deux gouttes* par trou des diverses solutions de pénicilline connues ou à mesurer.

A cette intention on fait d'abord, dans le sérum physiologique à 8,5 pour 1.000, des dilutions au 1/20°, au 1/10°, au 1/5° (si on soupçonne une faible teneur par exemple) puis au 1/100°, 1/200°, 1/500°, etc., par exemple — ou au 1/1.000°, 1/10.000°, 1/20.000°, 1/30.000°. D'autre part, on fait des solutions de pénicilline à 2 unités, 1,5 unité, 1 unité, 1/2 unité, 1/4 d'unité par centimètre cube.

Pour chaque mesure relative à un seul liquide, on prépare une boîte étalon avec deux gouttes des solutions titrées à 2, 1,5, 1, 1/2, 1/4 d'unité par cm. cube respectivement dans chacun des 5 trous; puis une série d'autres boîtes (1). Dans chaque boîte on place dans l'un des trous — dit trou témoin — deux gouttes d'une solution titrée de pénicilline à une unité

(1) Voir figures en hors-texte, page 40.

par cc. Dans les 4 autres trous de chaque boîte, on met deux gouttes des dilutions diverses du liquide dont on cherche la teneur en pénicilline. Soit dans une première boîte des dilutions au $1/20^{\circ}$, au $1/10^{\circ}$, au $1/5^{\circ}$ et le liquide lui-même si on soupçonne une faible teneur. Dans une deuxième boîte des dilutions au $1/10^{\circ}$, $1/20^{\circ}$, $1/40^{\circ}$, $1/80^{\circ}$; dans une troisième deux gouttes des dilutions au $1/50^{\circ}$, $1/100^{\circ}$, $1/200^{\circ}$, $1/400^{\circ}$. etc... et finalement dans une dernière $1/1.000^{\circ}$, $1/10.000^{\circ}$, $1/20.000^{\circ}$, $1/30.000^{\circ}$; toutes ces opérations sont évidemment faites aseptiquement. On porte alors à l'étuve 37° C pendant 15 à 16 heures les boîtes ainsi préparées.



Courbe Standard

Exemple de mesure

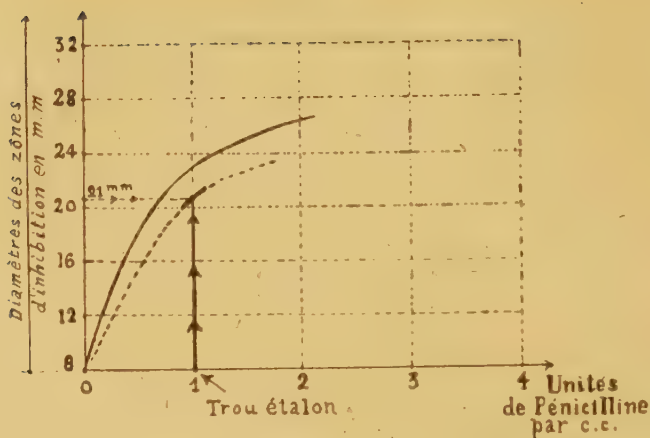
27 mm. est la dimension mesurée d'une zone d'inhibition autour d'un trou. Cette dimension reportée sur la courbe standard de base de la mesure considérée donne 1,7 Unités Oxford qui est donc la teneur en pénicilline par cc. dans le liquide dont on a mis deux gouttes dans le trou considéré.

Après quoi on constate une zone circulaire concentrique à chaque trou, où la croissance microbienne a été inhibée. On en mesure le diamètre à l'aide d'un pied à coulisse, ou bien on place la boîte sur écran de papier millimétré, et on éclaire par transparence. Puis on construit une courbe au moyen de la boîte étalon. C'est la courbe standard de base pour la mesure considérée.

Considérant alors l'une des boîtes contenant diverses dilutions du liquide à titrer on mesure le diamètre soit 27 mm. par exemple) d'une zone d'inhibition et on trace la droite horizontale correspondante. Le point d'impact de cette horizontale sur la courbe donne l'abscisse cherchée, c'est-à-dire le taux de pénicilline contenu dans le trou considéré.

En réalité une correction est nécessaire dans cette opération. Tout d'abord cette mesure n'est précise que pour la partie de la courbe voisine du centre des coordonnées, c'est-à-dire qu'au delà d'un certain diamètre des zones d'inhibition (30 mm. par exemple), une très faible erreur de mesure de la zone entraîne une grande variation dans le résultat.

Enfin les variations d'épaisseur de la gélose d'une boîte à l'autre, la possibilité de différence de répartition de la culture microbienne, de pH ou de toute autre cause, d'une boîte à l'autre font qu'il est nécessaire d'établir dans chaque boîte un point de comparaison. Il y a donc un *trou témoin* dans lequel on met une dilution connue de pénicilline. En mesurant la dimension de la zone d'inhibition correspondante (soit par exemple 21 mm.) on peut construire une courbe par extrapolation, tout au moins sur une petite portion, et c'est cette portion qu'on utilise.



Courbes Standards

——— Courbe étalon standard.

..... Courbe étalon théorique obtenue par extrapolation de la précédente à partir de la mesure (ici 21 mm.) de la zone d'inhibition du trou étalon de l'une des boîtes à mesurer. Cette courbe sert alors de base pour la boîte considérée.

Remarque : Toutes les courbes passent par l'origine O centre des coordonnées (diamètres des trous dans la gélose : 8 mm.).

On conçoit dès lors en examinant ce graphique que le calcul ne peut être établi qu'en se basant sur une zone d'inhibition dont les dimensions sont, le plus possible, voisines de celle correspondant au trou étalon dans la boîte considérée. Il se trouve généralement une boîte de Pétri au moins (sur les 3 ou 4 boîtes de Pétri préparées avec la solution à titrer) qui remplit ces conditions. C'est celle-là qu'on prend. Moyennant cela on voit que pratiquement dans ces limites, on peut considérer qu'il y a proportionnalité entre les diamètres des zones d'inhibition, et le nombre d'unités de pénicilline. En réalité, dans la pratique, c'est par une simple règle de trois que le résultat est obtenu. Tel est le principe de la méthode.

Il est nécessaire enfin d'opérer assez rapidement pour la préparation des solutions témoins et à doser (moins d'une heure). Il faut éviter également les pertes de temps entre le remplissage des trous et la mise à l'étuve.

Moyennant ces précautions les résultats ont une précision suffisante.

Cette méthode permet même de doser directement des liquides contaminés tels que les urines.

A ce propos nous signalerons l'intéressante série de dosages effectués par Mlle DEPIN et le Docteur SUREAU à l'Institut Pasteur, qui ont montré l'existence de pénicillinase dans des liquides contenant des cultures de colibacilles.

ESSAIS

Finalement ces opérations étant terminées, il convient de rechercher si le produit obtenu n'est pas toxique et s'il ne contient pas de produits pyréthogènes.

Toxicité

La souris doit supporter 100 unités Oxford par gramme en intra-veineuse ou 1.000 unités en sous-cutanées.

Avec le produit obtenu par le procédé SOPHIAM la souris supporte 15.000 unités en sous-cutanée. Avec le procédé utilisé à l'Institut Pasteur la souris supporte 25.000 unités.

Corps pyréthogènes

Pour apprécier leur absence ou non, on injecte au lapin 2.000 unités par kg. en intra-veineuse. La température est prise tous les 1/4 d'heure. Elle ne doit pas monter de plus de $6/10^{\circ}$ de degré.

Ces opérations terminées, il ne reste plus qu'à utiliser le produit. Il y a lieu de le conserver à la glacière et de l'utiliser dans les quelques jours qui suivent sa préparation.

CONSIDERATIONS PARTICULIERES A LA PENICILLINE EXTRAITE DES URINES

Un des premiers avantages d'une telle pénicilline est que l'on n'a plus à craindre l'existence de substances pyréthogènes ou de protéines originelles du *penicillium notatum*, ou de moisissure voisine. Le foie et les reins du malade, dont on recueille les urines ont fait un filtrage excellent. Aussi cette pénicilline nouvelle étant plus purifiée doit avoir une action plus élective et moins masquée par des impuretés.

Nous avons observé quelques intolérances, sans doute bénignes, avec la pénicilline ordinaire (urticaire, etc...). Nous n'en n'avons pas constaté avec la pénicilline extraite des urines. Seules des réactions fébriles passagères sont survenues, et seulement avec la pénicilline extraite avec le procédé SOPHAM.

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre Premier

LES GERMES SENSIBLES A CE TRAITEMENT

Tout le monde ou presque connaît maintenant l'action de la pénicilline sur les différents micro-organismes. On sait ceux sur lesquels elle agit bien, et ceux sur lesquels au contraire elle est sans action. La pénicilline extraite des urines des malades traités a, évidemment, puisqu'il s'agit de la même substance exactement les mêmes indications.

Il est superflu de rappeler l'action sur le staphylocoque puisque c'est à elle que Fleming dut sa remarquable découverte. D'une manière générale tous les avantages (et les inconvénients si rares soient-ils) de la pénicilline commerciale, sont à citer pour le produit extrait des urines. Nous rappellerons donc dans le tableau suivant les germes pathogènes que l'on peut combattre.

Bactéries sensibles

Staphylocoque doré	+++	Micrococcus catha-	
Streptocoque	+++	rhialis	+
Streptocoques hémo-		B. lactis	+
lytiques	+++	B. anthracis	+++
(la plupart)		Plectridium tetani	
Streptocoques viri-		Chlostridium Wel-	
dans	++	chii (B. perfrin-	
(la plupart)		gens)	+++
Pneumocoque	+	B. œdematiens	+
Méningocoque	++	B. histolyticus	+
Gonocoque	++	B. du Rouget du	
Bacilles diphtériques		Porc	+
et pseudo-diph té-			
riques	+		
(la plupart)			

Autres germes sensibles

SPIROCHÈTES	VIRUS
Leptospira icterohemorra-	V. de la Psittacose
giæ	
Treponema pallidum	
Spirillum minus (fièvre	
par morsure de rat)	CHAMPIGNONS ET LEVURES
Spirille de l'angine de Vin-	Actinomyces bovis
cent	

Germes pratiquement insensibles

BACTÉRIES	Certains streptocoques Certains staphylocoques blancs Groupe typhique et para-typhiques Eberthella typhosa (typhoïde) Salmonella typhi (para-typhoïde A) Salmonella Schottmuelleri (para-typhoïde B) B. Coli Vibrio cholerae Bacilles dysentériques (Shiga, Flex- nès, Hiss..., etc.) Bacille de Friedlander Bacille Pyocyannique Pasteurella Pestis Enterocoque Proteus vulgaris Abortus suis Brucella melitensis Bacille de Pfeiffer Bacille de Koch
VIRUS	Virus de la Lymphogranulomatose in- guinale
CHAMPIGNONS ET LEVURES	Monilia albicans

PENICILLINO-RESISTANCE

Certains germes sont, naturellement, pénicillino-résistants. Nous en avons dressé ci-contre un tableau fatalement incomplet. Ces germes se montrent insensibles *in vitro* à la pénicilline.

De plus certains germes semblent pouvoir acquérir une pénicillino-résistance alors que la souche était primitivement sensible.

Mon collègue et ami, Jean BERROD, rapporte dans sa thèse qu'il a observé avec M. LAFFAILLE un bacille diphtérique supportant 3 unités par cc. de culture, alors que la dose limite normale est de 0,2 à 0,3 unité par cc., c'est-à-dire dix fois plus faible. Les germes qui acquièrent ainsi une pénicillino-résistance subissent des modifications morphologiques et une diminution de leur pouvoir pathogène.

ABRAHAM et CHAIN ont montré l'existence de pénicillinase dont HARMER a décelé les producteurs. Ils répondent à plusieurs espèces de bacilles du colon.

FLEMING avait remarqué que la pénicilline n'inhibait pas les cultures de coli-bacilles, mais il n'y avait dans ces cultures aucun facteur détruisant la pénicilline.

ABRAHAM et CHAIN ont cependant montré l'existence d'une pénicillinase dans les corps des colibacilles, puisqu'on l'obtient en les triturant.

Ce principe est détruit par la chaleur. Son activité est nulle lorsque le pH s'abaisse au-dessous de 5 et il devient très important lorsque le pH monte à 9. Il y a lieu d'en tenir compte lors des dosages en pé-

SCHÉMA
DU DOSAGE
DE LA PÉNICILLINE

par la méthode
de
FLEMING

SCHÉMA DU DOSAGE

par la méthode

Pour chaque mesure de la teneur en pénicilline d'un liquide déterminé un certain nombre de boîtes de Petri sont préparées de la manière suivante :

Dans chaque boîte il y a une couche de gélose de 3 à 5 mm. d'épaisseur inondée ensuite avec 2 cc. 5 d'une culture définie de staphylocoques; puis cette boîte est séchée une heure ou deux à l'étuve à 37° c.

Cinq trous cylindriques de 8 mm. de diamètre sont



Fig. 1

Boîte étalon servant à établir la courbe standard de base, relative à la mesure considérée.

- (1) Trou dans lequel on a mis deux gouttes d'une solution titrée contenant 1/4 Unité Oxford par cc.
- (2) Trou dans lequel on a mis deux gouttes d'une solution titrée à 1/2 U. O. par cc.
- (3) Deux gouttes d'une solution titrée à une U. O. par cc.
- (4) Deux gouttes d'une solution titrée à 1,5 U. O. par cc.
- (5) Deux gouttes d'une solution titrée à 2 U. O. par cc.

DE LA PÉNICILLINE

de FLEMING

creusés dans toute l'épaisseur de la gélose. Dans chaque trou on place deux gouttes de l'une des diverses solutions connues de pénicilline ou deux gouttes de l'une des diverses dilutions d'un liquide dont on veut connaître la teneur en pénicilline. Autour de chaque trou les staphylocoques ne poussent pas sur une zone concentrique dont le diamètre est une fonction croissante de la quantité de pénicilline placée dans le trou.



Fig. II

Boîte préparée pour la mesure d'un liquide supposé à faible teneur en pénicilline.

- (1) Trou Témoin contenant 2 gouttes d'une solution titrée à 1 U. O. par cc.
- (2) Trou dans lequel on a placé deux gouttes du liquide à étudier.
- (3) Deux gouttes d'une dilution au $1/5$ du même liquide.
- (4) Deux gouttes d'une dilution au $1/10$.
- (5) Deux gouttes d'une dilution au $1/20$.

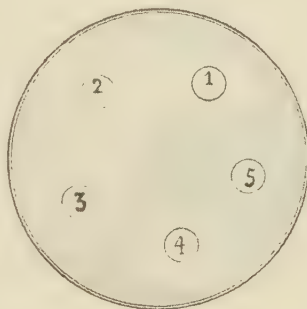


Fig. III

Boîte préparée pour la mesure d'un liquide supposé à forte teneur en pénicilline.

- (1) Trou Témoin : Deux gouttes d'une solution titrée à 1 U. O. par cc.
- (2) Deux gouttes d'une dilution au $1/1.000$ du liquide à étudier.
- (3) Deux gouttes d'une dilution au $1/10.000$ de ce même liquide.
- (4) Deux gouttes d'une dilution au $1/20.000$.
- (5) Deux gouttes d'une dilution au $1/30.000$.

nicilline des échantillons d'urines, les cultures de coli et les microorganismes des urines pouvant faire monter le pH des urines et détruire la pénicilline qu'elles contiennent.

Chapitre II

MODE D'ACTION DU MEDICAMENT

Etant donné la similitude totale de la préparation de ce produit et de la pénicilline, il n'est pas téméraire de revendiquer à son profit une similitude d'action. Nous rappellerons donc sommairement les travaux qui ont été faits sur la pénicilline à ce propos.

ABRAHAM et CHAIN décrivent l'inhibition d'une culture de staphylocoques avec un taux de pénicilline incroyablement faible : $1/160.000.000^c$. Il s'agissait toutefois d'un échantillon de pénicilline spécialement purifié. Il n'empêche qu'un tel résultat montre l'activité merveilleuse de cet agent thérapeutique.

Des expériences faites à l'Institut Pasteur (NITTI, FOSSAERT et FAGUET) (qui d'ailleurs ont été déjà publiées) ont montré la valeur thérapeutique comparée des sulfamides et de la pénicilline sur des lots de souris auxquelles on avait injecté en intra-péritonéale une culture de staphylocoques de 6 heures. Ces expériences peuvent être résumées dans le tableau ci-contre :

Au total 30 souris furent soumises à l'expérience et reçurent en injections intra-péritonéales une culture de Staphylocoques de 6 h. dans 1 cc. de mucine à 5 %, soit 10.000 doses mortelles.

V = vivantes

+ = souris morte

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
TÉMOINS 10	++ ++ ++ ++ ++	Tous les témoins morts le premier jour.							
10 souris reçurent per os 30 mmg. de 1162 F en 3 jours.	V V V V V V V V V V	+ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	+ + V V V V V V V V		+ + + + V V V V V V	2 survivantes		
10 souris reçurent 8 mmg. titrant 40 U. H. par mmg. 3 jours en sous-cutané.	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	+ V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V	V V V V V V V V V V

Une seule souris
morte le 6^e jour

On ne connaît pas exactement le mécanisme intime d'action de la pénicilline mais on sait que sa toxicité est extrêmement faible. Il n'y a aucune action nuisible sur les tissus aux concentrations de $1/1.000^{\circ}$ ou moins de $1/500^{\circ}$. Il faut atteindre des concentrations de $1/350^{\circ}$ pour obtenir des lésions de cellules; notamment les leucocytes sont alors, à cette concentration, tués en quelques heures. Encore semble-t-il que cette causticité soit due à des impuretés.

Mais ces concentrations dans le sang sont loin d'être atteintes en clinique, puisqu'elles sont de l'ordre de la concentration même des solutions utilisées pour les injections du médicament.

Cependant, par comparaison avec le mode d'action des sulfamides on peut penser la pénicilline comme bactériostatique à faible dose et bactériolytique à dose forte.

D'après GARROD la pénicilline n'agirait sur les germes que dans la mesure où ils sont en voie de reproduction par inhibition de cette reproduction.

Il en résulte une efficacité plus grande à 37° qu'à 10° et théoriquement à 0° elle serait nulle.

C'est sur des considérations théoriques découlant de ces expériences que GARROD tend à rejeter l'association sulfamide-pénicilline en thérapeutique. En effet, le sulfamide inhibant la croissance du germe rendrait, par conséquent, la pénicilline inactive.

En fait, en clinique, ainsi que nous l'avons observé dans le service de M. RENÉ MARTIN on constate une synergie des deux médicaments. Il semble que les affirmations de GARROD soient quelque peu excessives et que le phénomène mérite d'être étudié de plus près.

On sait que les sulfamides agissant sur les facteurs de croissance, acide para-amino-benzoïque, acide pentathénique. Il est possible et même vraisemblable que la pénicilline agisse sur d'autres facteurs de croissance que ceux sur lesquels agissent les sulfamides.

TROISIÈME PARTIE

CLINIQUE

Chapitre Premier

MODE D'ADMINISTRATION

Il est pratiquement identique à celui de la pénicilline commerciale. Cependant le fait qu'on l'obtient en solution exige certaines précautions. Les solutions de pénicilline ne se conservant qu'une dizaine de jours même en glacière, il y a lieu de l'utiliser le plus rapidement possible après la préparation.

On peut employer la voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée, continue ou discontinue. La voie la plus commode dans l'état actuel des techniques est la voie intra-musculaire, et, pratiquement, quand on veut entreprendre un traitement général on injecte en intra-musculaire toutes les trois heures la dose convenable : 10.000, 15.000, 20.000 ou 25.000 unités ou davantage suivant la gravité des cas et le germe en cause; on dilue la dose dans 2 à 10 cc. de sérum physiologique. L'injection est d'ordinaire indolore. Cepen-

dant, on observe parfois comme avec la pénicilline commerciale une réaction douloureuse locale.

Dans les cas spéciaux, lorsqu'on veut agir de manière très rapide, ou bien pour certaines septicémies par exemple, on peut employer la voie intra-veineuse; on rejette la voie digestive, la pénicilline étant détruite par le suc gastrique.

De même le traitement local est identique à celui que l'on pratique avec la pénicilline ordinaire. Soit par infiltration, soit au moyen de drains dans lesquels on injecte le liquide. Dans le premier cas, on infiltre la région (anthrax par exemple), de 5.000, 10.000 unités ou davantage en diluant cette fois avec une solution de novocaïne à 2 % pour atténuer la douleur qui, dans ce cas est réelle. On se contente évidemment pour le traitement local d'une injection quotidienne, à la rigueur bi-quotidienne. Dans les cas chirurgicaux tels que abcès du poumon, ostéite consécutive aux plaies de guerre des drains sont placés dans la plaie après opération. Puis on injecte par ces drains des quantités variables de pénicilline, tant en concentration qu'en volume suivant le résultat cherché.

La plupart des observations que nous rapportons ci-après ont été faites sur des gonococcies. Nous déplorons de n'avoir pu faire des observations en nombre suffisant sur les autres affections.

Cela tient, ainsi que nous l'avons dit, à ce que cette thérapeutique en est à ses débuts. C'est en effet depuis seulement le début de l'année 1945 que, pratiquement, les doses de pénicilline commerciale utilisées à l'Hôpital de l'Institut Pasteur ont permis d'envisager une récupération suffisante, et surtout suffisamment

régulière pour entreprendre des traitements quelque peu prolongés.

Enfin, il y avait, non pas un risque, mais une certaine appréhension chez le malade loyalement prévenu, à essayer ce nouveau traitement. En fait, le traitement de blennorragie était, par sa brièveté celui qui convenait le mieux à nos possibilités, et ce furent, en fait d'ailleurs, surtout des blennorragiques qui se présentèrent comme volontaires. Du fait que la durée d'hospitalisation est en général très court, beaucoup d'éléments masculins et féminins de l'Armée se présentèrent pour être traités. Néanmoins, nous avons pu réunir quelques autres observations : staphylococcies, abcès du poumon, plaies de guerre.

Chapitre II

Observation N° I

VULVO-VAGINITE BLENNORRAGIQUE CHEZ UNE FILLETTE DE 10 ANS

M. R..., âgée de 10 ans, entre dans le Service de M. Martin, à l'hôpital de l'Institut Pasteur, le 18 avril pour vulvo-vaginite gonococcique.

L'enfant se plaignait depuis un an au moins, aux dirés de sa mère, de cystite très pénible. Ces douleurs ont résisté à tous les traitements. Des examens furent pratiqués par de nombreux médecins. Les examens bactériologiques se montrèrent tous négatifs.

Plusieurs traitements par les sulfamides furent entrepris sans résultat aucun. L'enfant s'étant plaint d'épreinte et de ténisme rectal très marqués, une cytoscopie et une rectoscopie furent pratiquées. Elles ne montrèrent aucune lésion.

Brusquement il y a quelques mois pertes vaginales abondantes. De nouveaux examens bactériologiques sont effectués qui cette fois montrent la présence de gonocoques (2 décembre 1944). Un traitement par diathermie associé au Thiazomide est essayé. Il ne donne aucun résultat.

En février 1945, à la suite de consultation de plusieurs médecins la thérapeutique suivante est décidée :

Lavages au permanganate;

Dagenan;

Vaccinothérapie contre gonocoques.

Résultat nul.

Le 28 mars, un examen direct du pus montre « nombreux polynucléaires, rares cellules épithéliales, assez nombreux diplocoques intra-cellulaires ne prenant pas le Gram ». Après trois jours d'étuve quelques colonies de diplocoques ne prenant pas le Gram. Pas d'autres germes à l'examen direct non plus qu'à la culture.

Examen. — A son entrée la fillette présente une légère vulvite, les pertes viennent de cesser. L'examen est pourtant po-

sitif. D'ailleurs des pertes blanches surviennent le deuxième jour de son hospitalisation. L'enfant se plaint en même temps de douleurs abdominales.

Une numération globulaire pratiquée le 19 avril 1945 montre :

Globules rouges	4.300.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires neutrophiles	48 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Lymphocytes	43 %
Mononucléaires	6 %

On décide alors de faire un traitement. Pendant trois jours on injecte toutes les trois heures 10.000 unités de pénicilline préparée par le procédé que nous avons décrit. Soit, 80.000 unités par jour.

Dès le premier jour, cédation des douleurs et de l'écoulement.

L'enfant sort le 25 avril guérie, après avoir reçu au total 240.000 unités O.

Conclusion. — Une vulvo-vaginite rebelle aux sulfamides, à la vaccinothérapie et aux agents physiques, est guérie en trois jours par une dose totale de 240.000 unités Oxford de pénicilline.

Chapitre III

BLENNORRAGIE CHEZ LA FEMME

Observation N° I

GONOCOCCIE UTERO-ANNEXIELLE datant de près d'un an

Mlle M. D., 23 ans, entre dans le service le 30 avril 1945. Blennorrhagie contractée il y a près d'un an. Mal conseillée au début de sa maladie elle négligea de se soigner. Cependant, son état ne fit qu'empirer. Elle eut des pertes abondantes accompagnées de douleurs au moment des règles et de cystite. Engagée dans l'armée elle ne put suivre correctement divers traitements de sulfamide qui furent entrepris.

Examen. — Vulvo-vaginite. Au toucher col mou sensible. Annexes douloureuses. L'examen au spéculum montre un écoulement purulent de moyenne abondance au col. Le prélèvement révèle la présence de gonocoques et une flore microbienne très abondante. On entreprend un traitement de 20.000 unités de pénicilline toutes les trois heures jusqu'à un total de 200.000 unités. On observe la disparition des gonocoques et une diminution de la flore microbienne. Il reste seulement quelques éléments à Gram positif. Il y a une amélioration clinique incontestable. Dix jours après un nouvel examen bactériologique est négatif.

Conclusion. — Malgré un traitement très bref, on constate une amélioration considérable de l'état local. La disparition extrêmement rapide des éléments gonococciques permet de conclure à la guérison.

Observation N° II

GONOCOCCIE AVEC ATTEINTE ANNEXIELLE GAUCHE

Mlle S. P., 22 ans, présente une gonococcie utéro-an-

nexielle datant d'un an. Comme pour l'observation précédente la malade n'a pu se soigner convenablement. Plusieurs traitements entrepris ont été interrompus prématurément.

Cependant deux traitements corrects par la Thiazomide ont été appliqués sans résultat appréciable. Dès la fin du traitement, il y avait reprise des phénomènes douloureux notamment au niveau de l'ovaire gauche. Continuation des pertes et présence de diplocoques de Neisser.

Examen à l'entrée. — Vulve irritée, rouge, suintante. Au toucher vaginal : utérus assez volumineux, col mou, annexe gauche légèrement empâtée. La palpation abdominale réveille la douleur au niveau de l'ovaire gauche. Le côté droit est nettement moins sensible. Les pertes sont abondantes, la malade est fatiguée. La température varie de 37°2 à 37°6. L'examen bactériologique montre la présence de gonocoques et une flore microbienne très variée et très dense.

On commence un traitement à la pénicilline, à raison de 10.000 unités O. toutes les trois heures, jusqu'à un total de 160.000 unités O. associés à 6 grammes par jour de Thiazomide. Un prélèvement est effectué toutes les trois heures. Dès la première injection de pénicilline on observe un éclaircissement de la flore microbienne et au troisième examen il y a disparition des gonocoques. Il persiste cependant une flore microbienne banale assez discrète. Les phénomènes locaux : douleurs, pertes ont rétrogradé. Le traitement ne donne aucune réaction fébrile.

Conclusion. — On a constaté une amélioration nette; mais la malade a dû quitter Paris et n'a pu être suivie.

Observation N° III

Mlle C. B., 21 ans, entre le 15 mai 1945, pour gonococcie. Cette jeune fille avait été violée deux mois avant son entrée à l'hôpital par un soldat étranger. Quelques jours après, elle présentait des douleurs au niveau de la vulve, et du bas-ventre, irradiant vers la trompe; puis des pertes blanches, jaunâtres, fétides apparaissaient.

Plusieurs traitements sulfamidés échouèrent.

Examen à l'entrée. — Vulvo-vaginite associée à métrite et douleur discrète au niveau des ovaires. Un traitement de pénicilline est entrepris associé à du vaccin anti-gonococcique.

La température est au voisinage de 37°. Le jour de son entrée on fait 1/4 de cc. de vaccin anti-gonococcique;

le 2° jour, 110.000 unités de pénicilline;

le 3° jour 80.000 unités et 1/2 cc. de vaccin;

le 4° jour, 80.000 unités de pénicilline. Soit au total 270.000 unités de pénicilline.

La malade sort apparemment guérie le 18 mai 1945; elle est revenue tout dernièrement, il y a de nouveau des pertes avec présence de diplocoques de Neisser.

Conclusion. — Il s'agit donc d'un échec malgré un total de 270.000 unités de pénicilline. Cette observation semble montrer qu'il y aurait intérêt d'une part à prolonger le traitement comportant une atteinte des annexes, et aussi, d'autre part, selon toute vraisemblance, à augmenter les doses quotidiennes.

Observation N° IV

GONOCOCCIE RECENTE CHEZ LA FEMME

Mlle R. D..., 28 ans, entre dans le service le 3 avril 1945. Elle avait depuis 15 jours des pertes blanches, fétides et caractéristiques, mais aucun trouble urinaire. Le prélèvement est positif.

Un traitement sulfamidé entrepris n'a pu être continué. Intolérance très sérieuse. Urticaire, fièvre, vomissements. Le résultat est nul.

Examen à l'entrée. — Pertes abondantes; l'examen bactériologique confirme la présence de gonocoques. On fait le traitement suivant : 20.000 unités de pénicilline toutes les trois heures, pendant 48 heures, soit un total de 320.000 unités.

Des injections vaginales sont associées à ce traitement.

La malade supporte extrêmement bien le traitement ainsi que c'est l'habitude. Le seul inconvénient étant la douleur de la piqûre, et sa fréquence (toutes les trois heures).

La malade sort cliniquement guérie. Un examen de contrôle, un mois après, a été fait. Il confirme la guérison.

Observation N° V

Nous rapporterons en outre un cas de métrite avec salpingite, évoluant depuis plusieurs mois.

Intolérante aux sulfamides la malade avait pourtant commencé plusieurs traitements sulfamidés sans résultat.

Un traitement de 200.000 unités de pénicilline fut entrepris associé d'ailleurs aux sulfamides encore.

Par erreur le traitement fut interrompu pendant 12 heures. Il y eut une amélioration très nette, éclaircissement très marqué de la flore microbienne, mais la guérison ne fut pas obtenue.

EN RÉSUMÉ. — De ces observations de gonococcie chez la femme nous retiendrons que la pénicilline récupérée a une action certaine sur le gonocoque. Toutefois, si certains malades ont grandement bénéficié du traitement, chez d'autres on a observé des échecs, soit immédiats, soit lointains. Il semble qu'il faille imputer ces échecs soit à des insuffisances de doses, soit à des interruptions de traitement qui permettent la persistance de foyer profond de l'infection.

Chapitre IV

GONOCOCCIES CHEZ L'HOMME

Observation N° I

M. A. L..., 25 ans, entre le 25 mai 1945. Blennorragie relativement récente. Il a suivi plusieurs séries de traitement aux sulfamides. Le Dagenan notamment a été très mal supporté. Le Thiazomide et le Sulfathiazol ont été essayés sans résultat. Un traitement de 15.000 unités de pénicilline toutes les trois heures pendant vingt-quatre heures, soit au total 120.000 unités, amène la guérison complète.

Observation N° II

M. A. M..., 26 ans, entre le 17 mai. Gonococcie ayant débuté il y a un mois. Intolérant aux sulfamides. A l'entrée le malade présente encore un écoulement caractéristique. L'examen bactériologique montre la présence de gonocoques. Il reçoit 120.000 unités de pénicilline (10.000 unités toutes les trois heures). Disparition des gonocoques, mais persistance d'un léger suintement urétral pendant quelques temps.

Observation N° III

M. M. T..., 24 ans, soldat ayant contracté une blennorragie au Maroc, il y a un an. Il a été traité sans résultat par les sulfamides et le propidon.

Au moment de son entrée. — Persistance d'une goutte matinale; brûlure à la miction.

Un traitement mixte est institué :

1^{er} jour : 60.000 unités de pénicilline et 6 gr. de Thiazomide.

2^e jour : 60.000 unités de pénicilline et 3 gr. de Thiazomide.

L'écoulement cesse le premier jour.

Le malade sort guéri.

Un examen de contrôle, dix jours après, reste négatif.

Observation N° IV

M. G. M., 27 ans. Urétrite.

Examen bactériologique à l'entrée : présence de gonocoques.

Il reçoit 10.000 unités de pénicilline toutes les trois heures jusqu'à un total de 120.000 unités.

Le malade sort guéri cliniquement et bactériologiquement.

Un examen de contrôle, dix jours après, confirme la guérison.

Observation N° V

M. J. D., 28 ans, entre le 28 mars 1945 dans le Service pour urétrite blennorragique datant de un mois.

Prisonnier de guerre, évadé de son camp, il fut soigné par un médecin civil allemand au moyen de comprimés d'Eleudon et des instillations d'Argyrol.

Il avait déjà eu en 1937 une urétrite.

Le traitement suivant est entrepris :

10.000 unités de pénicilline toutes les trois heures, avec un total de 120.000 unités.

Notons que ce malade a fait une poussée de fièvre à 38°.

Il sort guéri. Un examen de contrôle, fait un mois après, confirme la guérison.

Observation N° VI

M. R. D., 19 ans, entre le 9 mai 1945.

Écoulement urétral. L'examen bactériologique montre la présence de gonocoques.

On fait 10.000 unités de pénicilline toutes les trois heures, jusqu'à un total de 130.000 unités.

Le malade sort guéri. Un examen de contrôle, fait dix jours après confirme la guérison.

Observation N° VII

M. A. B., 21 ans, entre le 29 mars 1945 pour blennorragie

contractée il y a deux mois en Allemagne où il était prisonnier.

Traité par les sulfamides, semble-t-il, par un médecin allemand. A ce traitement est associé une série d'instillations probablement d'argyrol. Il y a arrêt complet de l'écoulement, cependant il est obligé d'interrompre le traitement à cause de l'avance des Alliés et l'écoulement reprend aussitôt et persiste, intermittent, jusqu'à son entrée à Pasteur où on institue un traitement mixte :

1^{er} jour : 60.000 unités de pénicilline + 6 gr. Thiazomide.

2^e jour : 60.000 unités de pénicilline + 3 gr. Thiazomide.

Soit au total : 120.000 unités de pénicilline.

Le malade sort guéri.

Un examen de contrôle, dix jours après, confirme la guérison.

Observation N° VIII

M. R. P., 30 ans, entre dans le Service le 16 avril 1945 pour blennorragie.

Aucun antécédent blennorragique.

Début le 25 février 1945 par picotement et écoulement urétral typique. A cette époque un premier traitement au Dagenan avait été institué :

4 grammes pendant trois jours,

3 grammes pendant deux jours,

4 grammes pendant deux jours,

3 grammes pendant trois jours.

Aucune amélioration. Un deuxième traitement a été entrepris le 12 mars : 6 gr. de Thiazomide pendant 9 jours associé à Néo-Dmégon. Puis un troisième traitement avec 6 gr. Thiazomide pendant 9 jours associé à du Propidon. Cette fois, forte réaction — amélioration — mais persistance de l'écoulement.

A l'entrée un examen bactériologique montre la présence de gonocoques en grande quantité. On commence le 17 avril un traitement de 16.000 unités de pénicilline toutes les 3 heures jusqu'à un total de 130.000 unités.

Dès le début du traitement cessation de l'écoulement. Guérison.

Observation N° IX

M. R. C., 26 ans, entre le 18 avril 1945 à l'hôpital Pasteur. En février 1944, à la suite d'un contact suspect, présente un écoulement rétral. L'examen bactériologique confirme le diagnostic. Tous les traitements entrepris ont échoué : Lysothiazol, etc., lavages de l'urètre, instillations d'Argyrol, puis

Thiazomide et Gonovaclydum, puis protargol local avec massage de la prostate

Plusieurs mois après persistance des troubles. Une urétroscopie est faite; ainsi qu'une cautérisation.

Après chaque traitement il y avait amélioration, mais celle-ci cessait dès l'interruption du traitement.

Le traitement suivant fut alors entrepris :

Le 1^{er} jour : 60.000 U. O. de pénicilline et 6 gr. de Thiazomide.

Le 2^e jour : 73.000 U. O. de pénicilline et 6 gr. de Thiazomide. (répartis en piqûres toutes les trois heures).

On fait un examen bactériologique toutes les deux heures pendant l'hospitalisation.

Dès les premières heures amélioration considérable. Le malade sort guéri.

Un examen bactériologique est pratiqué une dizaine de jours après. Il n'y a plus d'écoulement, plus de gonocoques.

Observation N° X

M. G. S..., 29 ans, entre le 14 avril 1945, présentant une gonococcie datant de deux mois, urétrite banale, mais résistante aux sulfamides.

Après une période d'écoulement important, persistance d'un léger suintement.

On lui fait 180.000 unités de pénicilline, au total, et 6 gr. par jour de Thiazomide (au total 12 grammes).

Le 16, l'écoulement a complètement disparu.

Dans le cas présent la pénicilline utilisée avait été récupérée par le procédé de Sophiam. Le malade fit une réaction fébrile à 37°8; sort guéri.

Un contrôle dix jours après confirme le diagnostic.

Observation N° XI

M. P. G..., 43 ans. Début il y a trois mois. Plusieurs essais infructueux aux sulfamides et propidon sans résultat.

Au moment de son entrée à Pasteur il présente un écoulement abondant, mais pas de brûlures à la miction.

On fait 10.000 unités de pénicilline toutes les trois heures, jusqu'à un total de 120 000 unités et vaccin anti-gonococcique.

Le malade sort guéri. Un examen de contrôle, dix jours après confirme la guérison.

Conclusion. — Ainsi nous avons observé un certain nombre d'urétrites gonococciques qui ont toutes réagi favorablement

au traitement par la pénicilline. On peut évidemment nous objecter le manque de recul, dans le temps pour affirmer la guérison définitive.

Cependant la rapidité de la guérison bactériologique prouve l'action incontestablement remarquable de la pénicilline récupérée. Le fait que parmi les malades que nous avons pu suivre jusqu'à maintenant pour cette affection, il n'y ait eu aucune rechute est un argument précieux.

Chapitre V

AUTRES OBSERVATIONS DE GONOCOCCIES

Observation N° I

IRITIS GONOCOCCIQUE

M. H. L..., 32 ans, entre le 18 avril 1945, pour blennorragie datant de 1941. Traitée alors par sulfamide, vaccins, lavages, instillations, etc., pendant un mois. Un examen cystoscopique avec dilatation urétrale avait confirmé la guérison apparente complète.

En octobre 1944, début d'un iritis gonococcique soigné sans résultat; le malade présente à l'entrée une crise d'iridocyclite de l'œil gauche. Un examen bactériologique d'un prélèvement urétral montre la présence de gonocoques. La gono-réaction est positive dans le sang. Le B. W. est négatif.

A son entrée à Pasteur, le traitement suivant est institué :
le 18 avril 15 h. 16.000 U. O. de pénicilline récupérée

18 h.	>	>	>
21 h.	>	>	>
24 h.	>	>	>
le 19 avril 3 h.	>	>	>
6 h.	10.000	>	>

et ainsi 10.000 unités toutes les 3 heures jusqu'au 21 à 15 h.
Soit 64.000 unités le 18
86.000 unités le 19
80.000 unités le 20
50.000 unités le 21.

Soit un total de 280.000 unités Oxford de pénicilline récupérée.

Parallèlement on fait 5.000 unités sous-conjonctivales chaque jour.

Le malade fait une réaction à 40° le 18 au soir. La température baisse à 38°3 le 19 au matin, 38° le 19 au soir pour retomber autour de 37° par la suite.

Le malade sort le 22, l'écoulement a cessé, l'iritis est guéri.

Conclusion. — Le malade ayant fait une réaction fébrile à 40° pourrait faire penser que cette température ne soit pas pour rien dans l'évolution favorable de l'affection. Cependant il faut considérer que le malade avait déjà eu plusieurs thérapeutiques de choc (propidon) sans résultat.

Observation N° II

RHUMATISMES GONOCOCCIQUES

M. J. M..., 41 ans, entre le 15 mai 1945 pour arthrite douloureuse, après une urétrite datant de vingt jours.

Il reçoit trois piqûres de Propidon et X gr. de Néo-coccyll sans résultat. Un traitement au R. X ne donne rien.

Examen à l'entrée. — Les deux articulations tibio-tarsiennes sont œdématisées, douloureuses. Le malade ne peut se mouvoir que s'il prend de l'aspirine. Il n'y a pas de point douloureux à la palpation. Le malade se plaint de douleurs au niveau du testicule droit sans qu'il y ait de lésion palpable. Le prélèvement urétral se révèle positif. On fait le traitement suivant :

20.000 unités de pénicilline toutes les trois heures, soit		
60.000 U. O. le 1 ^{er} jour avec Vaccin anti-gonococc.		1/2 cc.
160.000 U. O. le 2 ^e jour		
120.000 U. O. le 3 ^e jour	—	1/2 cc.
80.000 U. O. le 4 ^e jour		
80.000 U. O. le 5 ^e jour	—	3/4 cc.

Le malade est très amélioré.

Observation N° III

M. G. P..., 32 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 28 avril 1945.

Urétrite gonococcique datant de plus de dix ans (non soignée), léger écoulement négligé par le malade.

Un rhumatisme à l'orteil et à la cheville gauche en 1934.

En 1940, rhumatisme au genou gauche — qui met sur la voie du diagnostic. Présence de gonocoques dans l'urètre.

Un traitement par le Dagenan est entrepris. Une néphrite intervenant oblige à interrompre le traitement. Des lavages avec du vaccin gonovaccyldum sont pratiqués. Le vaccin Institut Pasteur est essayé sans résultat.

Le malade est également porteur de syphilis depuis 1934. Celle-ci fut reconnue dès le début et fut traitée très régulièrement : cyanure, bivatol. Le B. W. est négatif, mais après une

légère interruption du traitement le B. W. redevient positif. Il est actuellement négatif depuis 1940.

Examen à l'entrée. — Douleurs rhumatismales aux deux genoux avec tuméfaction en régression depuis huit jours; tuméfaction douloureuse du gros orteil gauche. Le malade présente une urétrite qui a débuté il y a trois semaines (traitée par lavages et « Progone »).

On entreprend un traitement de pénicilline : d'abord 20.000 unités O. toutes les trois heures, puis 10.000 unités O., ce qui donne le traitement suivant :

28 avril 1945		100.000	unités O.
29 — —		110.000	—
30 — —		80.000	—
1 ^{er} mai —		80.000	—

Le 2 mai on décide d'augmenter la dose, soit :

2 mai 1945		110.000	unités O.
3 —		160.000	—
4 —		160.000	—

Le malade est amélioré, la goutte urétrale a disparu, mais le rhumatisme n'est qu'amélioré.

Un mois après on a pu revoir ce malade. Il y avait une grosse amélioration, mais persistance d'un reliquat d'arthrite.

M. Lemierre a traité dans son Service des arthrites gonococciques avec des injections locales de pénicilline commerciale. Nous regrettons vivement de n'avoir pas essayé dans le cas particulier des injections *in situ* de pénicilline récupérée.

Chapitre VI

OBSERVATIONS DIVERSES CHIRURGIE

Observation N° I

MASTOÏDITE A STAPHYLOCOQUES

L'enfant G. G..., 19 mois, entre le 23 mars 1945 et est opéré le matin même par le Docteur GUILLON pour une double mastoïdite.

Les lésions étaient très importantes; le spécialiste met en place deux drains qu'il fixe à la peau et suture. Le 1^{er} jour on instille par les drains 4.000 unités O, soit 2 cc. de pénicilline toutes les 4 heures ce premier jour. On fait chaque jour 4 instillations de 4.000 unités O. toutes les 6 heures. Le pansement est fait tous les deux jours. Il n'y a pas une goutte de pus.

Le 28, on supprime un drain, on fait trois instillations de pénicilline de 4.000 unités O.

Le 29, on supprime le deuxième drain, la plaie est fermée, extrêmement nette. Pansement sec.

Conclusion. — Succès total. De l'avis du spécialiste action remarquable de la pénicilline dans le cas présent. Normalement il faut compter trois semaines après l'opération pour obtenir la cicatrisation. La pénicilline empêchant la production du pus a permis une suture par première intention.

Observation N° II

OPHTALMIE SYMPATHIQUE

Observation de M. le Professeur RENARD.

M. P. D..., 41 ans, entre à l'hôpital de l'Institut Pasteur pour ophtalmie sympathique le 15 avril 1945, en vue d'un traitement à la pénicilline.

Au cours d'un accident de chasse, blessure de l'œil droit le 6 janvier 1945. Opéré le 16 janvier. Enucléation totale. Quelques jours après le malade ressent de violentes douleurs dans l'œil gauche; il y a ophtalmie sympathique. Elle n'est pas reconnue aussitôt. L'état du malade s'aggrave. On lui fait un traitement par injections sous-conjonctivales de solufontamide : Echec. C'est dans ces conditions qu'il entre à Pasteur. On fait un traitement avec de la pénicilline commerciale, 2 gouttes localement dans chaque œil et 160.000 unités O. par jour. Au bout de cinq jours crise d'urticaire, fièvre à 37°. A ce moment on remplace la pénicilline commerciale par la pénicilline récupérée, tout rentre dans l'ordre.

Le malade sort guéri. Son action visuelle qui était de 1/20° avant le traitement passe à 7/10° (en cinq jours).

Cette observation est intéressante du fait que le malade étant traité à la pénicilline ordinaire a fait des réactions d'intolérance qui ont disparu lorsqu'on a remplacé celle-ci par de la pénicilline récupérée.

Elle a, de plus, une importance doctrinale considérable car elle tend à prouver la nature infectieuse de l'ophtalmie sympathique dont l'étiologie semble restée encore obscure par bien des points.

Observation N° III

STAPHYLOCOCCIE

M. A. P..., 37 ans, entre dans le service pour staphylococcie cutanée rebelle à tous les traitements et datant de cinq ans. Suivi à la consultation depuis quelque temps.

Depuis cinq ans il a essayé tous les traitements. Plus de 100 piqûres d'auto-hémothérapie par séries de 15 ou 20. Sans résultat.

En Allemagne il a été traité par du « Staphar » intra-veineux, semble-t-il dire. Cela provoque chez lui de petits abcès au niveau de la piqûre et le traitement fut interrompu. On lui fit des injections de caséine. Tout cela sans résultat aucun. Au

Val-de-Grâce, au retour à Paris, il fut traité par Propidon et anatoxine. Traitement local à l'oxyde jaune. Eau de Dalibour. Il y eut une amélioration, puis le malade fit un anthrax après 14 piqûres d'auto-vaccin.

Examen à l'entrée. — Un nouvel anthrax vient d'apparaître dans le dos, il est couvert de petites pustules et de plaques de folliculite, un anthrax à la fesse. Etat sub-fébrile entre 37° et 37°7.

Examen du sang. — Glycémie 0,52. Urée sanguine 0,20.

On institue le traitement de pénicilline suivant :

160.000 U. O. + 10.000 localement à l'antrax du dos

120.000 U. O. + 10.000

120.000 U. O. + 10.000

120.000 U. O. + 10.000

80.000 U. O.

80.000 U. O.

Au total 680.000 U. O. + 40.000 U. localement.

Le malade sort guéri. Au cours de son traitement il a présenté une petite réaction locale au niveau des éléments (furoncles, pustules).

Observation N° IV

BRULURE DU TROISIEME DEGRE PAR COURANT HAUTE TENSION TRAITEE PAR PENICILLINE ORDINAIRE, EN TRAITEMENT GENERAL ET PENICILLINE RECUPEREE LOCALEMENT.

Observation rapportée par les Docteurs ISELIN, Bernard SUREAU et André FRIBOURG-BLANC.

M. M. S..., 23 ans, élève à l'Ecole Normale Supérieure est grièvement brûlé au cours d'une manipulation de courant à haute tension. Il présente une brûlure très importante de la main : destruction des tendons fléchisseurs de l'index et du médus, section de l'arcade palmaire superficielle, section de la branche cutanée du radial, ouverture de l'articulation radio-carpienne. Il est opéré le 27 mars par le Docteur ISELIN : débridement, hémostase, mise en place d'un drain pour irrigation quotidienne de pénicilline.

On assiste à un comblement rapide de la plaie; fermeture spontanée de l'articulation en 48 heures.

Le 20 avril, le Docteur ISELIN intervient à nouveau pour nettoyage de la plaie et exérèse du tissu nécrosé. Il fait une ressection du médus.

Evolution remarquablement satisfaisante. Cicatrisation complète très rapide.

Pénicilline ordinaire en intra-musculaire	Pénicilline récupérée en instillations locales
28 mars . . . 60.000 unités	30.000 unités Oxford
29 » . . . 120.000 »	7.250 »
30 » . . . » »	» »
31 » . . . » »	» »
1 ^{er} avril . . . » »	» »
2 » . . . » »	» »
3 » . . . » »	» »
4 » . . . » »	» »
5 » . . . » »	30.000 »
6	» »
7	» »
8	
Total .. 660.000 unités	180.000 unités

Observations N^{os} V, VI, VII

Observations rapportées par MM. TOULEMONDE, MOUGENOT et Bernard SUREAU.

Observation N^o V

Un militaire à la suite de l'explosion d'une grenade présente un arrachement de la main. Il y a fracture comminutive de tous les métacarpes; double fracture du cinquième doigt. On fait l'ablation du sequestre osseux et on utilise le lambeau de peau pour fermer la plaie de la main dont les tendons sont à nu à la face palmaire.

Un traitement strictement local de 2.000 unités Oxford toutes les six heures. On observe une guérison complète en huit jours. Perte du quatrième doigt par gangrène sèche.

Observations N^{os} VI et VII

Nous rapportons ici deux observations parallèles qui ont la valeur d'une expérience.

Le premier était un foyer d'ostéite après fracture fermée de l'avant-bras gauche, consolidée par mise en place d'une plaque accidentellement infectée. La plaque ayant été retirée, la suppuration a persisté pendant quatre mois. On intervient alors, et on met en place un drain de Carrel. On pratique par-dessus une suture complète et on fait 10.000 à 15.000 unités localement de pénicilline ordinaire chaque jour.

Au huitième jour, on enlève le plâtre. On constate une cicatrice complète : le drain est éliminé. Pansement sec, plâtre, guérison définitive et complète trois semaines après. Mouvements de supination légèrement diminués.

Le second identique a été traité pour affection au niveau du tiers inférieur du tibia droit. Deux drains sont mis en place : on fait un traitement identique de pénicilline récupérée. Au huitième jour, ouverture du plâtre. Au niveau de l'un des drains cicatrisation complète à l'autre, foyer d'attrition. Epluchage, remise en place d'un drain, nouveau plâtre. Guérison complète un mois plus tard.

Observation N° VIII

ABCES DU POUMON

Observation rapportée par MM. ISELIN et Bernard SUREAU.

M. C..., 49 ans, entre dans le service de M. René Martin le 29 mars 1945 en vue d'un traitement pénicilliné.

Ce malade présente un certain nombre de kystes aériens suppurés du poumon. La maladie apparente débute en février par une vomique d'odeur putride de moyenne abondance, avec température 38° 39°. Depuis, l'expectoration fétide continue. A l'auscultation, râles muqueux au niveau de la fosse sous-épineuse gauche; à droite, obscurité respiratoire à la base, surmontée d'un souffle amphorique.

Le malade reçoit 160.000 unités par jour de pénicilline ordinaire à partir du 5 avril jusqu'au 17. Le 9 avril une injection *in situ* sous écran, est pratiquée avec 40.000 unités de pénicilline récupérée. Après une période de 4 ou 5 jours où la fièvre persiste, on constate une amélioration très nette. Une deuxième injection de 40.000 unités *in situ* le 14 avril provoque une nouvelle amélioration. La température se maintient dès lors au-dessous de 37°5. On pratique une troisième infiltration le 20 avril avec 30.000 unités toujours de pénicilline récupérée; le malade devient complètement apyrétique.

Ainsi, à chaque nouvelle infiltration de pénicilline récupérée, a correspondu une amélioration clinique, alors que la pénicilline ordinaire administrée par voie intra-musculaire semblait peu active.

Cependant, le malade présente un état général qui va en s'aggravant du fait d'une albuminurie progressive et meurt le 2 mai 1945.

Conclusion. — L'issue fatale qui s'est produite dans une apyrexie complète ne peut être imputée à la pénicilline, l'albuminurie étant antérieure au traitement ainsi que le mauvais état général. L'action sur la lésion a, d'autre part, été incontestable.

TABLEAU RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

AFFECTION	Nombre de Cas	DOSES TOTALES ADMINISTRÉES	RÉSULTATS
Vulvo-vaginite gonococcique chez une fillette.	Un	240.000 Unités en trois jours.	Guérie
Gonococcies chez la femme.	6	De 160.000 U. O. à 320.000 U. O.	3 Guérisons 1 Cas douteux 2 Echecs
Gonococcies chez l'homme.	11	De 120.000 U. O. à 200.000 U. O. (associés ou non aux sulfamides)	Onze guérisons
Iritis gonococcique.	Un	280.000 Unités en Tmt. généra et 20.000 local	Guérison
Rhumatismes gonococciques.	2	500.000 Unités associées à vaccin anti-gonococcique.	Deux améliorations nettes
Abcès du poumon.	Un	Pénicilline ordinaire et pénicilline récupérée	Amélioration mais issue fatale non imputable au Tmt.
Ostéites	2	60.000 Unités environ local	2 guérisons
Staphylococcie cutanée	Un	160.000 Unités général + 40.000 local	Guérison
Brûlures graves	Un	660.000 U. O. général de pénicilline ordinaire + 180.000 récupérée local	Guérison
Ophtalmie sympathique.	Un	320.000 U. O. pénicilline ordinaire puis 480.000 pénicilline récupérée	Accidents urticarien avec pén. ordinaire Guérison

CONCLUSION

Le pouvoir thérapeutique considérable de la pénicilline joint à sa rareté en France a entraîné la nécessité de la récupération dans les urines des malades traités.

La simplicité du procédé d'extraction a permis, tout au moins en milieu hospitalier, une récupération suffisante pour traiter nombre d'affections qui n'auraient pu être soumises dans les conditions actuelles à l'action de la pénicilline.

Les expériences faites jusqu'à présent permettent de penser que le produit obtenu est au moins aussi pur que la pénicilline commerciale. Théoriquement, on peut penser que la pénicilline ainsi récupérée se trouve même débarrassée de certains produits toxiques ou pyréthrogènes, par son passage à travers le foie et les reins de l'individu traité.

Le mode de préparation est identique à celui de la pénicilline. Seuls diffèrent la matière première et les toutes premières opérations : collectes des urines avec certaines précautions pour éviter la destruction de la pénicilline. La concentration, la purification sont celles de la pénicilline. Expérimentalement, le produit obtenu a exactement les mêmes propriétés bactériostatiques que la pénicilline.

Les modes de dosage sont par conséquent les mêmes.

Avant l'emploi, il est nécessaire évidemment de procéder pour chaque échantillon à des essais de toxicité et à des dosages.

La toxicité est essayée sur la souris. On injecte 1/2 cc., 1 cc., 1 cc. 1/2, du produit finalement obtenu et qui doit être utilisé en clinique dans les quelques jours qui suivent sa préparation, après conservation à la glacière.

Les expériences cliniques qui, malheureusement et par nécessité n'ont porté que pour la plupart sur des cas de gonococcie ont donné des résultats équivalents à ceux de la pénicilline commerciale.

Les quelques observations recueillies sur des malades atteints d'autres affections permettent de fonder des espoirs solides sur une telle méthode.

De plus, elle donnera, sans aucun doute aux chercheurs de nouvelles occasions d'analyser le mécanisme intime de la pénicilline, tout en élargissant les possibilités de lutter contre la maladie.

*Vu : Pour le Doyen,
Le Professeur Délégué,*

Léon BINET.

*Vu : Le Président de Thèse,
Prof. A. LEMIERRE.*

*Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY*

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM (E. P.) et CHAIN (E.). — An enzyme from bacteria able to destroy penicillin (*Nature*, 146, 1940, p. 837).
- AUBIN (A.), MARTIN (R.), CLERC (P.) et SUREAU (B.). — Abscess du cerveau otitique. Guérison après drainage et injection de pénicilline (*Gazette des Hôpitaux*, décembre 1944).
- BERROD (J.). — La Pénicilline (Thèse, Paris, 1945).
- BODENHAM (D. C.). — Infected Burns and surface wounds—the value of penicillin (*Lancet*, 2, 1933, p. 725-728).
- CATCH (J. R.), COOK (A. H.) et HEILBRON (I. M.). — Purification and chemistry of penicillin (*Nature*, 150, 1942, p. 633-634).
- CHAIN, FLOREY, GARDNER, HEATLEY, JENNINGS, ORREWING et SANDERS. — Penicillin as a chemiotherapeutic agent (*Lancet* 2, 24 août 1940, p. 226-228).
- CLUTTERBUCK, HAWORTH, RAISTRICK, SMITH et STACEY. — *Biochim. J.* 1934, p. 90.
- DUBOS (R. J.). — Antimicrobial agents of biological origin (*J. A. M. A.* CXXIV, 4 mars 1944, p. 643).
- FELD (M.), BARRE (Y.) et SUREAU (B.). — Méningite à entérocoque traitée par la pénicilline (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, Séance du 10 novembre 1944).
- FLEMING (A.). — An antibacterial action of cultures of penicillium with special reference to their use in isolation of *B. influenzae* (*Brit. J. Exp. Path.* 10, 1929, p. 226-236).
- FLEMING (A.). — Selective bacteriostasis opening paper of a discussion on the inhibitory action on the growth of bacteria and fungi of substances of known constitution and products of the growth of micro-organisms. Importance in the preparation of selective culture media (*Proc. Second. Int. Congress. of microbiology London, 1937*, p. 33).

- FLEMING (A.). — Penicillin (Brit. Med. J., 2, 1941, p. 386).
- FLEMING (A.). — In vitro tests of penicillin potency (Lancet, 1, 20 juin 1942, p. 732-733).
- FLEMING (A.). — Micro-methods of estimating penicillin in blood serum (Lancet, 2, 1944, p. 620-621).
- FLOREY (H. W.) (Sir) and CHAIN. — The development of penicillin in medicine (Hyg., 22, 1944, p. 274-300-302).
- FLOREY (H. W.) (Sir) and JENNINGS. — The principles of penicillin Treatment (Brit. Surg. J., 32, 1944, p. 112).
- FLOREY (M. E.) and FLOREY (H. W.). — General and local administration of penicillin (Lancet, 1, 27 mai 1943, p. 387 à 397).
- FOSTER (J. W.). — Quantitative estimation of penicillin (J. Biol. Chem., 144, 1943, p. 285-286).
- FOSTER and WOODRUFF (H. B.). — Quantitative estimation of penicillin (J. Biol. chem., 144, 1942, p. 285-286).
- FOSTER and WOODRUFF (H. B.). — Improvement in the cup assay for penicillin (J. Biol. chem., 148, 1943, p. 723).
- FOSTER, WOODRUFF and Mac DANIEL (L. E.). — Microbiological aspects of penicillin. III production of penicillin in surface cultures of penicillium notatum (J. Bact., 46, 1943, p. 421-433).
- GARCIA de JALON. — Substancias antibacterianas naturales; penicillina (Farmacol. terapeut., 4, 1943, p. 131).
- GARROD (L. P.). — The treatment of war wounds with penicillin (Brit. Med. J., 2, 11 déc. 1943, p. 755-756).
- HARPER (G. J.). — Inhibition of penicillin in routine culture media (Lancet, 2, 6 novembre 1943, p. 569-571).
- HARVIER, ANTONELLI et ALBAHARY. — Staphylococcie maligne de la face guérie par traitement combiné pénicilline-sulfamide (Soc. Med. Hôp. Paris, 27 octobre 1944).
- HERRELL (W. E.). — Penicillin therapy (S. Clin. North. America., 23, 1943, p. 1163-1176).
- HERRELL and NICHOLS. — The calcium salt of penicillin (J. A. M. A., 124, 1944, p. 798).
- HOLIDAY (E. R.). — The spectographic examination of penicillin preparations (Brit. J. of Exp. Path., 23 juin 1942, p. 115-119).

KEEFER. — Penicillin (Amer. J. of Nursing, 43, 1943, p. 1076-1077).

Lara GUITTARD Alfredo. — Penicillina; Estado actual del problema (La Medicina colonial, III, n° 3, 1^{er} mars 1944, p. 161-176).

LEVADITI. — La mycothérapie des infections microbiennes (Presse méd., n° 9, 6 mai 1944, p. 129-130).

LEVADITI (C.), PENAU, PERAULT et ERICKSEN. — C. R. Soc. Biol., 137, 1943, p. 359-360).

LEVADITI, PERAULT, ERICKSEN et Mlle BENOIST. — C. R. Soc. Biol., 1944, 138-139.

LEVADITI et VAISMAN. — Traitement de la syphilis expérimentale et de la fièvre récurrente par la pénicilline (Ac. Méd., 31 octobre 1944).

LEVENT. — La pénicilline (Gazette des Hôp., 16, 1^{er} nov. 1944, p. 249).

MARTIN (René). — La pénicilline et ses applications thérapeutiques (Conférence du 28 octobre 1944. Soc. Méd. de Paris).

MARTIN (René) et REBOUL. — Staphylococcie de la face à point de départ nasal traitée et guérie par des injections locales de pénicilline associées à un traitement sulfamidé (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 12 mai 1944).

MARTIN (René) et SUREAU (B.). — La pénicilline et ses applications thérapeutiques (Paris Méd., 10 juin 1944).

MARTIN (René), SUREAU (B.), BERROD (J.). — Septicémies à streptocoques hémolytiques guéries par la pénicilline (Soc. Méd., Hôp. Paris, janvier 1945).

MEYER (K.), HOBBY (G. L.) and CHAFFEE (E.). — On ester of penicillin (Sciences, 97, février 1943, p. 205-206).

MOREAU (P.) et OUARY (G.). — Observations de traitement des ulcères phagédéniques par la pénicilline (Soc. Path. Ext., 10 janvier 1945).

NITTI. — La pénicilline (Le Progrès Méd., 1, 10, 10 janvier 1944).

NITTI. — La pénicilline (Le Médecin français, 1944).

NITTI, CONGE et Mlle KAUFFMANN. — Traitement du Sodoku expérimental du cobaye par de faibles doses de pénicilline (Soc. microbiol. de langue franç., décembre 1944).

NITTI, FOSSAERT et FAGUET. — Recherches sur l'activité antistaphylococcique et le mode d'action de la pénicilline (Ann. I. P., 70, mars-avril, p. 80 à 85).

RAMMELKAMP et KEEFER. — The absorption, excretion and nocivity of penicillin administred by intrathecal injection (Amer. J. Med. Sc., 205, 1943, p. 342).

RAMMELKAMP et KEEFER. — The absorption, excretion and distribution of penicillin (J. clin. Invest., 22, 1943, p. 425-437).

RAMMELKAMP et MAXON. — Resistance of staphylococcus aureus to the action of penicillin (Roc. Soc. exp. biolo. N. Y., 51, 1942, p. 386-389).

RAVINA. — La production industrielle de la pénicilline (Presse Médicale, novembre 1944).

REID. — Some propertis of a bacterial inhibitory substance produced by a mould (J. Bact., 29, 1935, p. 215).

SOPHIAM (L. H.). — A method for the recovery of penicillin from the urine (The Jour. of Laboratory and clinical Med., 29 juillet 1944).

WRIGHT (A. E.). — New principles in therapeutic inoculation (Lancet, 1, 1923, p. 365-372).

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	15

PREMIÈRE PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — Collecte des urines	19
<i>Chapitre II.</i> — Procédés d'extraction	24
<i>Chapitre III.</i> — Stérilisation. — Dosages. — Essais	29

DEUXIÈME PARTIE

<i>Chapitre premier.</i> — Les germes sensibles à ce traitement	37
<i>Chapitre II.</i> — Mode d'action du médicament ..	42

TROISIÈME PARTIE

CLINIQUE

<i>Chapitre premier.</i> — Mode d'administration ..	47
<i>Chapitre II.</i> — Observation d'une vulvo-vaginite chez une fillette	50

<i>Chapitre III.</i> — Blennorragies chez la femme ..	52
<i>Chapitre IV.</i> — Gonococcies chez l'homme ..	56
<i>Chapitre V.</i> — Autres observations de gonococcies	61
<i>Chapitre VI.</i> — Observations diverses, Chirurgie.	64
Tableau résumé	69
CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	73